

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-304755

(43)公開日 平成7年(1995)11月21日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 243/24	5 0 9			
	5 1 1			
A 6 1 K 31/55	A B U			
	A E D			
C 0 7 D 243/14				

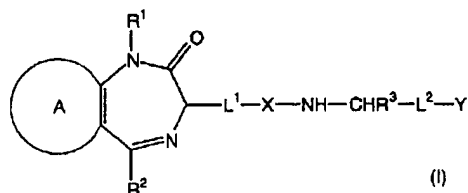
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 26 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-98481	(71)出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22)出願日	平成6年(1994)5月12日	(72)発明者	市原 正人 茨城県つくば市春日2丁目35番地の2 エ トワール春日201
		(72)発明者	河南 英次 茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9 ルーミー筑波234
		(72)発明者	柴崎 雅之 茨城県つくば市春日2丁目35番地の2 エ トワール春日204
		(74)代理人	弁理士 渡邊 一平 (外2名)

(54)【発明の名称】 縮合ジアゼピン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 式(I)で示される縮合ジアゼピン誘導体又はその塩。



(但し、式中の記号は以下の意味を示す。A環：ベンゼン環又はチオフェン環、R¹：水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基、R²：低級アルキル基、アラルキル基又はフェニル基、L¹：結合又はアルキレン基、X：結合、-CO-又は-NHCO-、R³、R⁵：アラルキル基又は低級アルキル基、L²：式-(CHOH)-、-又は式-CONHCHR⁵-、n：1又は2、Y：-Het、-CH₂-Het、-CH₂-S-Het又は-CO₂-R⁴、Het：1乃至4個の窒素原子を含有する3乃至6員の複素環、R⁴：水素原子又は低級アルキル基。)

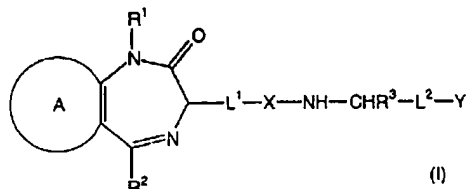
【効果】 ヒトレニンに対して特異的で強力な阻害活性を有し、高血圧症特にレニン-アンジオテンシン依存性高血圧症に対する予防・治療剤として有用である。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(Ⅰ)で示される縮合ジアゼピン誘導体又はその塩。

【化1】



(Ⅰ)

(但し、式中の記号は以下の意味を示す。

A環：置換されていてもよい、ベンゼン環又はチオフェン環、R<sup>1</sup>：水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基、R<sup>2</sup>：低級アルキル基、アラルキル基又は置換されていてもよいフェニル基、L<sup>1</sup>：結合、低級アルキル基又はアラルキル基で置換されていてもよいアルキレン基、X：結合、式-CO-で示される基又は式-NHC(=O)-で示される基、R<sup>3</sup>：アラルキル基又はシクロアルキル基で置換されていてもよい低級アルキル基、L<sup>2</sup>：式-(CHOH)<sub>n</sub>-で示される基又は式-CONHC(=O)-で示される基、n：1又は2、R<sup>5</sup>：アラルキル基又はシクロアルキル基で置換されていてもよい低級アルキル基、Y：-Het、-CH<sub>2</sub>-Het、-CH<sub>2</sub>-S-Het又は-CO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>、Het：置換されていてもよく、かつ、1乃至4個の窒素原子を含有する3乃至6員の複素環、R<sup>4</sup>：水素原子又は低級アルキル基。)

【請求項2】 L<sub>2</sub>が式-(CHOH)<sub>n</sub>-で示される基であって、Hetが置換されていてもよい、テトラゾリル基又は2-オキソ-オキサゾリジニル基である請求項1に記載の縮合ジアゼピン誘導体又はその塩。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬、特に高血圧予防治療剤として有用な縮合ジアゼピン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】レニン阻害剤は、生体内昇圧系であるレニン-アンジオテンシン系の律速段階といわれているレニンとレニン基質(アンジオテンシノーゲン)との反応を阻害し、アンジオテンシンⅠの生成を低下させることにより、血管収縮作用やアルドステロン分泌作用など昇圧に強力に働くアンジオテンシンⅠⅡの生成を抑制しようとするものである。

【0003】最近のレニン阻害剤の研究においては、天然レニン阻害剤のペプスタチンに含まれている特異的アミノ酸のスタチンが、レニン基質アナログのLeu-ValやLeu-Leu部位(レニンによる加水分解部位)の遷移状態であると考へ、合成レニン基質アナログにスタチンを導入した遷移状態アナログ(Transition-state analogs)が注目されている。この遷移状態アナログの範囲に含

2

れ、注目すべき最新のレニン阻害剤としては、特開昭64-19071号公報、特開平4-279572号公報、J. Med. Chem., 35, 1735-1746(1992)などに記載されたペプチド類が挙げられる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】レニン阻害剤を臨床上使用しうるものとするためには、(1) ヒトレニンに対して強力な阻害活性を有すること、(2) 臨床に適した作用時間の持続性があること、(3) 腸管からの吸収性に優れていること、(4) ヒトレニンに対する阻害活性の特異性が高いこと、を備えたレニン阻害剤であることが要望されている。

【0005】阻害活性の増強の問題は、スタチンを導入した遷移状態アナログとすることにより、また、作用持続化の問題については、ペプチドのN末端及び/又はC末端に保護基を導入することにより、さらに、特異性増強の問題については各側鎖を最適化することにより、良好な結果を生み出しており、一応の解決方向が与えられてきていると言える。

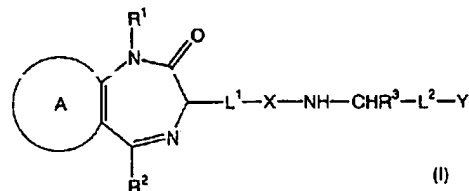
【0006】しかしながら、腸管吸収性改善についてはまだ未解決である。すなわち、腸管吸収性改善のためには、より低分子化が考慮されるところであり、遷移状態アナログの開発研究においても、より低分子のトリペプチドやジペプチドへと推移している。前記記載のペプチド類はこれらの代表的化合物であるが、本願化合物は更なる低分子化を目的として見出された非ペプチド性レニン阻害剤である。また、特開平2-204491号公報、特開平4-230380号公報、特開平5-239059号公報に記載の化合物も非ペプチド性ではあるが、本願化合物と化学構造を異にしている。

【0007】

【課題を解決するための手段】このような技術水準下、本発明者らは、前記(1)～(4)の要請に応えるレニン阻害剤の提供を目的として鋭意研究した結果、遷移状態アナログとして縮合ジアゼピン環を導入することにより、意外にも上記目的達成がはかられることを発見して本発明を完成した。即ち、本発明は、下記一般式(Ⅰ)で示される縮合ジアゼピン誘導体又はその塩に関する。

【0008】

【化2】



(Ⅱ)

【0009】(但し、式中の記号は以下の意味を示す。

A環：置換されていてもよい、ベンゼン環又はチオフェン環、R<sup>1</sup>：水素原子、低級アルキル基又はアラルキル

3

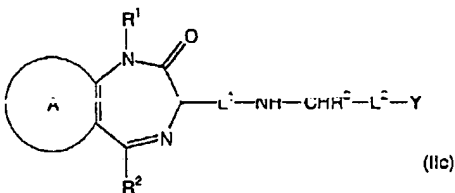
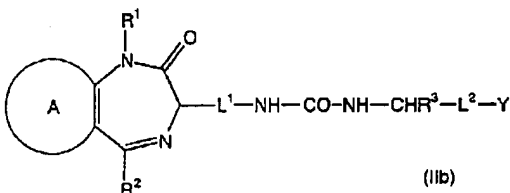
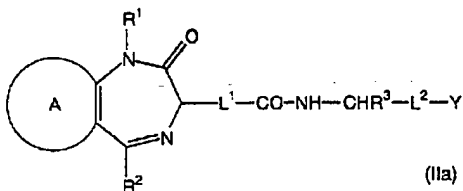
基、 $R^2$ ：低級アルキル基、アラルキル基又は置換されていてもよいフェニル基、 $L^1$ ：結合、低級アルキル基又はアラルキル基で置換されていてもよいアルキレン基、 $X$ ：結合、式 $-CO-$ で示される基又は式 $-NHC(=O)-$ で示される基、 $R^3$ ：アラルキル基又はシクロアルキル基で置換されていてもよい低級アルキル基、 $L^2$ ：式 $-(CHOH)-$ で示される基又は式 $-CONHC(=O)HR^5-$ で示される基、 $n$ ：1又は2、 $R^5$ ：アラルキル基又はシクロアルキル基で置換されていてもよい低級アルキル基、 $Y$ ： $-Het$ 、 $-CH_2-Het$ 、 $-CH_2-S-Het$ 又は $-CO_2-R^4$ 、 $Het$ ：置換されていてもよく、かつ、1乃至4個の窒素原子を含有する3乃至6員の複素環、 $R^4$ ：水素原子又は低級アルキル基。）

また、本発明において、 $L_2$ が式 $-(CHOH)-$ で示される基であって、 $Het$ が置換されていてもよい、テトラゾリル基又は2-オキソ-オキサゾリジニル基であることが好ましい。

【0010】以下、本発明化合物(I)につき、詳述する。 $X$ が式 $-CO-$ で示される基であるとき、本発明化合物はアミド誘導体(IIa)である。また、 $X$ が式 $-NHC(=O)-$ で示される基であるとき、本発明化合物は、

【0011】

【化3】



【0012】(式中、A環、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 及び $Y$ は、前記の意味を有する。)

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、

4

「低級」なる用語は、炭素数1~6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1~4のアルキル基が好ましく、メチル基及びエチル基がより好ましく、メチル基が更に好ましい。

【0013】「低級アルキレン基」としては、炭素数が1乃至6個のアルキレン基が挙げられ、具体的には、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、トリメチルエチレン基、ジエチルメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルペンタメチレン基、ジメチルテトラメチレン基等が挙げられる。これらの基のうち、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基の炭素数が1乃至3のアルキレン基が好ましく、メチレン基及びエチレン基がより好ましく、メチレン基が更に好ましい。

【0014】「アラルキル基」は、前記「低級アルキル基」の任意の水素がアリール基で置換された基を意味する。「アリール基」は、芳香族炭化水素基を意味するが、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましい。具体的には、フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、フェナントリル基であり、更に好ましくはフェニル基又はナフチル基である。「シクロアルキル基」は、炭素数が3乃至7個の環状アルキル基を意味し、具体例としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0015】「1乃至4個の窒素原子を含有する3乃至6員の複素環」は、更に、酸素原子又は硫素原子を含んでいてもよい。具体的には、例えば、ピロリル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、

5

ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基、ピラゾリジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基等であってもよい。また、酸素原子をも含む複素環として、オキサゾリル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリル基等が挙げられる。更に、硫黄原子をも含む複素環として、チアゾリル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 5-チアジアゾリル基等が挙げられる。この複素環は5乃至6員環であることが好ましい。さらに、本発明化合物は、無機酸又は有機酸と容易に塩を形成する場合がある。塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸塩を挙げることができる。

【0016】本発明化合物(I)は2以上の不斉炭素原子を有しているため、不斉炭素原子に基づく光学異性体及びジアステレオ異性体が存在する。本発明には、これらの各種異性体の単離されたもの及びこれら異性体の混合物が含まれる。また、場合により、各種の水和物、各種溶媒和物、互換異性体、結晶多形等も存在するが、本発明化合物には、これら化合物の単離されたもの及びその混合物全ての化合物が含まれる。

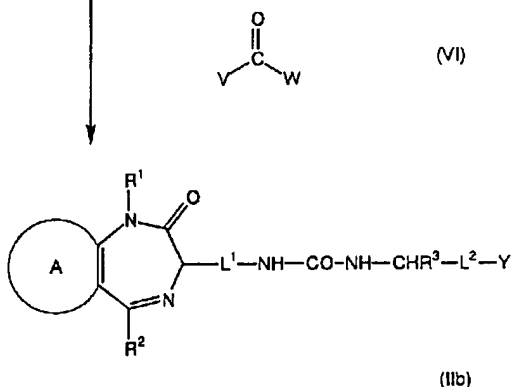
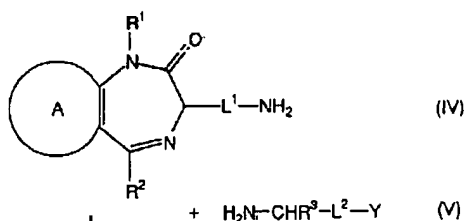
#### 【0017】製造法

##### 第一製法

【0018】

【化4】

6



【0019】(式中、V及びWは、ハロゲン原子、イミダゾリル基等の脱離基を意味する。A環、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>及びYは、前記の意味を有する。)

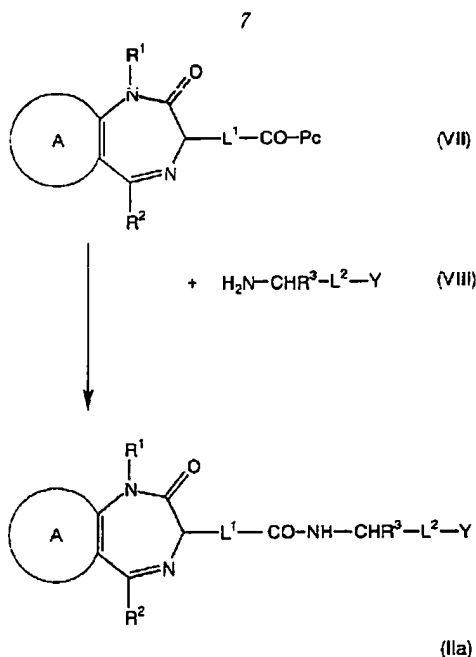
本発明化合物(IIb)は、一般アミン化合物(IV)と一般アミン化合物(V)とを、ホスゲン等価体等の化合物(VI)の存在下でカップリングさせることで、得ることができる。化合物(VI)としては、ホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。例えば、実施例1乃至9、11及び12、20乃至26では第一製法が適用される。また、反応を促進させるために、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に反応させるのが好ましい場合がある。

【0020】反応溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の不活性溶媒、又はこれらの任意の混合溶媒等の通常用いられる溶媒が用いられる。本反応は、攪拌しながら、通常、室温乃至加熱下で行われる。

##### 第二製法

【0021】

【化5】



【0022】(式中、Pcはカルボキシル基の保護基を意味する。A環、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>及びYは、前記の意味を有する。)

カルボン酸誘導体(VII)とアミン誘導体(VIII)とを縮合させて、本発明化合物(IIa)が得られる。例えば、実施例13及び14、実施例17乃至19、27乃至29では第二製法が適用される。アミン誘導体(VIII)のアミノ末端は、保護基(Pa)で保護されていてもよい。この保護基(Pa)は、縮合反応をする前に、接触水素添加反応等により、脱保護される。

【0023】カルボン酸誘導体の代わりに、活性エステルを用いて縮合してもよい。p-ニトロフェノール等のフェノール系、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシルアミン系の化合物と反応させて得られる活性エステル；炭酸モノアルキルエステル、又は、有機酸と反応させて得られる混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物；エステルをヒドラジン、亜硝酸アルキルと反応させて得られる酸アジド；酸クロライド、酸プロマイド等の酸ハライド；対称型酸無水物、等のC端活性体を用いるC端活性化法を適用して製造できる。

【0024】縮合反応では、縮合剤を用いることが好ましく、縮合剤としては、1-エチル-3-(3-(N,

N-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド(WSCD)を好適に用いることができる。その他に、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、イソブチルクロホルメート、カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾリル-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロリン化合物(Bop試薬)などのペプチド結合形成に一般に用いられる縮合剤を用いることができる。

10 【0025】WSCD、DCC等の縮合剤と共に用いてもよい添加剤としては、HOBTがあり、その他にN-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)などが挙げられる。

【0026】また、適用される方法によっては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で好ましい場合がある。反応は、通常溶媒中冷却下乃至室温下に行われる。用いられる溶媒は、クロロホルム、四塩化炭素、シクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、又はこれらの任意の混合溶媒等の通常用いられる溶媒が用いられる。

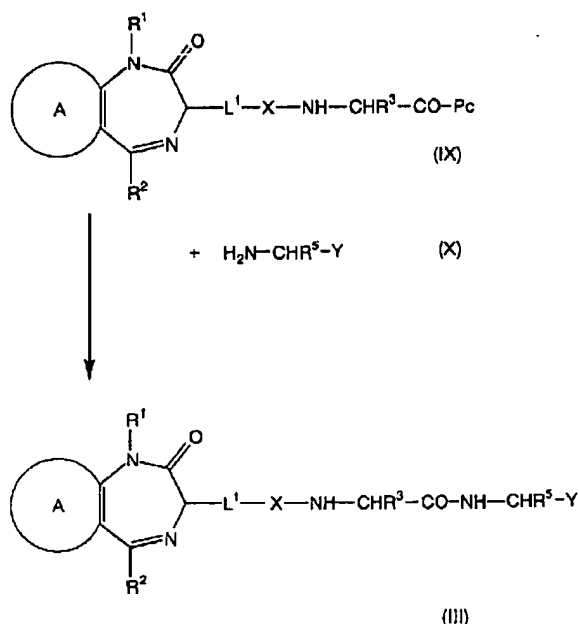
30 【0027】Pa、Pcは、ペプチド分野で通常用いられる保護基がよい。アミノ基の保護基(Pa)としては、例えば具体的には、ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-クロロベンジルオキシカルボニル基、1,1-ジメチルエトキシカルボニル基、イソボルニルオキシカルボニル基、p-ビフェニルイソプロピルオキシカルボニル基、3,5-ジメトキシ-α,α-ジメチルベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、メチルスルホニルエトキシカルボニル基等が挙げられる。

40 【0028】また、カルボキシル基の保護基(Pc)としては、例えば具体的にはベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、ベンズヒドリル基等の置換ベンジル基類、tert-ブチル基、メチル基、エチル基、フェナシル基、トリクロロエチル基等が挙げられる。

### 第三製法

【0029】

【化6】



【0030】(式中、A環、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、Y及びPcは、前記の意味を有する。)

縮合ジアゼピン誘導体(IX)を出発原料とし、アミン誘導体(X)と縮合させて、本発明化合物(III)が得られる。反応条件は、第二製法と同様である。その他の製法として、複素環基の窒素原子に低級アルキル基が置換した本発明化合物は、その窒素原子に水素原子が結合している本発明化合物より常法のN-アルキル化反応を適用することにより得ることができる。

【0031】上記の製造方法において、中間体化合物又は本発明化合物のカルボニル基を適当な保護基、すなわち容易にカルボニル基に変換可能な官能基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えばグリーン(Greene)及びウツス(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いることができる。そのほか、容易にカルボニル基に変換可能な官能基としては、例えばヒドロキシメチレン基(-CH(OH)-)を挙げることができ、このような官能基もカルボニル基の等価体として使用することができる。

【0032】このようにして製造された本発明に従う化合物は、遊離のまま又はその塩として単離され、精製される。単離、精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適宜適用して行われる。また、ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、又は一般的なラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー

混合物は常法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。

【0033】

【発明の効果】本発明の縮合ジアゼピン化合物又はその塩は、ヒトレニンに対して特異的で強力な阻害活性を有し、臨床的投与に適した作用時間の持続性があり、かつ腸管からの吸収性に優れている。従って、本発明化合物は、高血圧症特にレニン-アンジオテンシン依存性高血圧症に対する予防・治療剤として有用である。

【0034】本発明化合物のヒトレニンに対する特異的でかつ強力な阻害活性は以下に示す試験方法によって確認されたものである。

ヒト血漿レニンに対する阻害活性

0.5/ng/ml/hr(37℃)のアンジオテンシン1生成活性を有するヒト血漿250μlに、市販レニン活性測定キット(デキストラン炭末法)(ミドリ十字社製)中の酵素阻害剤(BAL, 8-ヒドロキシサルフェート, pH4.6)溶液(用時10mlの蒸留水を加えて調製)225μl及び被検化合物のジメチルスルホキシド溶液25μlを加え攪拌し、一部を37℃で2時間インキューベーションし、残りを4℃で放置し、各々より100μlずつサンプリングし、市販レニン活性測定キット(デキストラン炭末法)を用いてラジオイムノアッセイにかけ、37℃及び4℃におけるアンジオテンシン1生成量の差を測定することによって、50%阻害濃度IC<sub>50</sub>(M)を求めた。

【0035】本発明の縮合ジアゼピン化合物又はその塩を有効成分として含有する製剤は、通常経口投与用の担体、賦形剤その他の添加剤を用いて錠剤、丸剤、カプセル剤等の経口投与剤とされるが、注射剤等の非経口投与剤とすることもできる。本発明化合物の臨床的投与量

は適用する患者の症状、年齢、性別等を考慮して適宜決定され、2~4回に分けて投与される。

#### 【0036】

【実施例】以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下実施例により更に詳細に説明する。なお、実施例中の<sup>1</sup>H-NMRは、テトラメチルシランを内部標準に用いたプロトン核磁気共鳴スペクトル、MSはマスマススペクトル、IRは赤外線吸収スペクトルを意味する。

#### 【0037】実施例 1

(3R)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]ウレイド]-1-メチル-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

(3R)-3-アミノ-1-メチル-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾジアゼピン-2-オン133mgを塩化メチレン2mlに溶解させ、これにトリエチルアミン0.15ml及びカルボニルジイミダゾール122mgを加え室温にて1時間撹拌した。(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩322mg及びトリエチルアミン0.31mlを塩化メチレン4mlに溶解したものを加え、さらに室温にて2時間撹拌した。反応溶液に水20mlを加え塩化メチレン20mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/n-ヘキサン=3/1)にて精製し、目的物152mgを得た。

【0038】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.81-1.80(15H;m), 3.41-3.44(1H;m), 3.48(3H;s), 3.90(3H;s), 4.01(1H;br), 4.35(1H;br), 5.40(1H;d, J=8.8Hz), 5.44(1H;d, J=8.4Hz), 6.65(1H;d, J=8.4Hz), 7.21-7.63(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 577(M+1)

#### 実施例 2

(3S)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]ウレイド]-1-メチル-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により(3R)-3-アミノ-1-メチル-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾジアゼピン-2-オンの替わりに(3S)-3-アミノ-1-メチル-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾジアゼピン-2-オン133mgを用いて、目的物150mgを得た。

【0039】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.79-1.83(15H;m), 3.42-3.53(1H;m), 3.48(3H;s), 3.91(3H;s), 3.91-3.95(1H;m), 4.41(1H;br), 5.47(2H;d, J=8.4Hz), 6.70(1H;d, J=8.4Hz), 7.20-7.60(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 577(M+1)

#### 実施例 3

(3R)-3-[3-[(1S, 2R)-1-シクロヘキシルメチル-2-(5S)-3-エチル-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]-2-ヒドロキシエチル]ウレイド]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩の替わりに(1S, 2R)-1-シクロヘキシルメチル-2-(5S)-3-エチル-2-オキソ-5-オキサゾリジニル)-2-ヒドロキシエチルアミン塩酸塩を用いて目的物を62%の収率で得た。

【0040】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.76-1.82(13H;m), 1.14(3H;t, J=8.8Hz), 3.26-3.31(2H;m), 3.49(3H;s), 3.48-3.56(1H;m), 3.62-3.66(2H;m), 4.44-4.48(2H;m), 5.31-5.48(1H;m), 5.42(1H;d, J=8.4Hz), 5.88(1H;d, J=7.6Hz), 6.82(1H;d, J=8.4Hz), 7.22-7.69(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 562(M+1)

#### 実施例 4

(3R)-3-[3-[(1S, 2R)-1-シクロヘキシルメチル-2-(5R)-3-エチル-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]-2-ヒドロキシエチル]ウレイド]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩の替わりに(1S, 2R)-1-シクロヘキシルメチル-2-(5R)-3-エチル-2-オキソ-5-オキサゾリジニル)-2-ヒドロキシエチルアミン塩酸塩を用いて目的物を47%の収率で得た。

【0041】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.81-1.81(13H;m), 1.09(3H;t, J=6.8Hz), 3.21-3.32(2H;m), 3.48(3H;s), 3.52-3.57(1H;m), 3.65-3.69(1H;m), 3.93-3.99(1H;m), 4.46(2H;q, J=7.2Hz), 5.32(1H;d, J=10.0Hz), 3.39(1H;d, J=10.0Hz), 6.59(1H;d, J=8.4Hz), 7.21-7.67(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 562(M+1)

#### 40 実施例 5

(3R)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-2-イソプロピルオキシカルボニル]エチルウレイド]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりに3-アミノ-(3S)-3-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸イソプロピルエステル塩酸

塩を用いて目的物を71%の収率で得た。

【0042】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.78-1.84(17H;m), 3.16(2H;br), 3.46(3H;s), 3.98(1H;br), 4.11(1H;br) 5.02-5.24(3H;m), 5.42(1H;d, J=8.1Hz), 6.43(1H;d, J=8.1Hz), 7.18-7.68(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 535(M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3398, 2992, 1740, 1680

#### 実施例 6

(3R)-3-[3-[(1S, 2R)-1-シクロヘキシルメチル-2, 3-ジヒドロキシ-4-(モルフォリノ)]ブチル]ウレイド]-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作によりトリエチルアミン及び(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりにジイソプロピルエチルアミン及び(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2, 3-ジヒドロキシ-4-(4-モルフォリノ)ブチルアミン塩酸塩を用いて目的物を59%の収率で得た。

【0043】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ: 0.89-1.70(14H;m), 2.56-2.86(8H;m), 3.43-3.56(2H;m), 3.52(3H;s), 3.70-3.72(2H;m) 4.17-4.22(1H;m), 5.13(1H;br), 5.40(1H;d, J=8.8Hz), 5.68(1H;d, J=9.2Hz), 6.90(1H;d, J=8.8Hz), 7.24-7.63(9H;m)

MS(FAB): 578(M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例 7

(3R)-N-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル)アミノカルボニル-L-ロイシル-L-ロイシン メチルエステル

実施例1と同様の操作により(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりにL-ロイシル-L-ロイシン メチルエステル塩酸塩を用いて目的物を44%の収率で得た。

【0044】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.84-0.97(12H;m), 1.48-1.82(6H;m), 3.46(3H;s), 3.69(3H;s), 4.27-4.37(1H;m), 4.53-4.57(1H;m), 5.41(1H;d, J=8.0Hz), 5.72(1H;d, J=8.0Hz), 6.71(2H;br), 7.20-7.61(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 550(M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3364, 2968, 1750, 1648

#### 実施例 8

(3R)-N-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル)アミノカルボニル-L-フェニルアラニル-L-フェニルアラニン メチルエステル

実施例1と同様の操作により(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわり

にL-フェニルアラニル-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩を用いて目的物を68%の収率で得た。

【0045】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.92-3.16(4H;m), 3.58(3H;s), 3.70(3H;s), 4.11(1H;q, J=7.2Hz), 4.59(1H;q, J=7.2Hz), 4.89(1H;dd, J=6.8Hz), 5.40(1H;d, J=8Hz), 6.15(1H;d, J=8Hz), 6.75(1H;d, 8Hz), 6.96-7.45(16H;m), 7.54-7.62(2H;m), 7.75(1H;d, J=8Hz)

MS(FAB): 618(M<sup>+</sup>+1)

#### 10 実施例 9

(3R)-N-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル)アミノカルボニル-L-ロイシル-L-バリン メチルエステル

実施例1と同様の操作により(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりにL-ロイシル-L-バリン メチルエステル塩酸塩を用いて目的物を82%の収率で得た。

20 【0046】MS (FAB): 536 (M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3340, 2972, 1748, 1648

#### 実施例 10

3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]アミノ]-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

2, 3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 1.00gを塩化チオニル10mlに溶解し40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣を1, 4-ジオキサン10mlに溶解し、これに(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩2.20g及びトリエチルアミン3.31mlを1, 4-ジオキサン30mlに溶解したものを加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液を水200mlにあげ、酢酸エチル200mlで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水200ml、水200ml及び飽和食塩水200mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)にて精製し、目的物1.53gを得た。

40

【0047】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.75-1.76(12H;m), 1.90(1H;q, J=8.2Hz), 2.88-2.92(1H;m), 3.19-3.78(4H;m), 3.89(1.3H;s), 3.93(1.7H;s), 4.38(0.4H;s), 4.44(0.6H;s), 4.68(0.4H;br), 5.27(0.6H;br), 7.19-7.58(9H;m), 9.20(1H;s)

MS(FAB, Pos.): 520(M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例 11

30 3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2



ーヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]ウレイド]メチル]-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

カルボニルジイミダゾール122mg及びトリエチルアミン0.15mlを塩化メチレン2mlに溶解し、3-アミノメチル-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン133mgの塩化メチレン2ml溶液を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩322mg及びトリエチルアミン0.31mlを塩化メチレン4mlに溶解したものを加え、さらに室温にて一晩攪拌した。反応溶液に水50mlを加え酢酸エチル50mlで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水200ml、水200ml及び飽和食塩水200mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/n-ヘキサン=5/1~酢酸エチル)にて精製し、目的物130mgを得た。

【0048】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.76-1.78(13H;m), 3.36-3.51(2H;m), 3.82, 3.90(3H;s), 3.75-4.12(5H;m), 4.23(1H;br), 5.05, 5.77(1H;d, J=5.4Hz), 5.97-6.01(1H;m), 7.13-7.56(9H;m), 9.16(1H;s)

MS(FAB, Pos.): 577(M+1)

#### 実施例 12

3-[[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]ウレイド]メチル]-1-メチル-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例11と同様の操作により3-アミノメチル-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンの替わりに3-アミノメチル-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を36%の収率で得た。

【0049】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.77-1.73(13H;m), 3.33-3.45(2H;m), 3.44(3H;s), 3.75(1H;dd, J=6.4Hz, 14.4Hz), 3.83-3.93(1H;m), 3.90(3H;s), 3.99-4.04(2H;q, J=6.4Hz), 4.13-4.23(2H;m), 5.31(1H;br), 6.85(1H;br), 7.08-7.69(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 591(M+1)

#### 実施例 13

3-[[N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]カルバモイル]メチル]-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

(1) N-*t*-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸 α-2-ベンゾフェノンアミド β-ベンジルエステル

2-アミノベンゾフェノン2.77gをジメチルフォルムアミド130mlに溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.10g、N-*t*-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸 β-ベンジルエステル5.00g及びN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド3.26gを加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液を濾過し溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、再び濾過し溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル200mlに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水200ml、水200ml及び飽和食塩水200mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5~1/3)にて精製し、目的物1.88gを得た。

【0050】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.48(9H;s), 2.83(1H;d, J=17.2Hz), 3.28(1H;d, J=16.8Hz), 4.72(1H;br), 5.12(2H;dd, J=25.6Hz, 12.8Hz), 5.79(1H;br), 7.10(1H;t, J=7.6Hz), 7.32(5H;s), 7.47(2H;t, J=7.6Hz), 7.54-7.60(3H;m), 7.69(2H;d, J=6.8Hz), 8.62(1H;d, J=8.8Hz), 11.60(1H;s)

(2) L-アスパラギン酸 α-2-ベンゾフェノンアミド β-ベンジルエステル

N-*t*-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸 α-2-ベンゾフェノンアミド β-ベンジルエステル1.86gを4規定塩化水素ジオキサン40mlに溶解し室温にて1時間攪拌した。反応溶液を濃縮して得られた残渣を、酢酸エチル200mlに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水200ml、水200ml及び飽和食塩水200mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、目的物1.43gを得た。

【0051】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.84-3.02(2H;m), 3.86(1H;br), 5.14(2H;s), 7.00-7.77(8H;m), 7.30(5H;s), 8.61(1H;d, J=8.0Hz), 11.92(1H;s)

MS(FAB, Pos.): 403(M+1), 385(M+1-H<sub>2</sub>O)

(3) ベンジル 2-(3S)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテート

L-アスパラギン酸 α-2-ベンゾフェノンアミド β-ベンジルエステル1.43gを酢酸30mlに溶解し酢酸アンモニウム1.29gを加え、50℃にて2時間45分攪拌した。反応溶液を濃縮して得られた残渣を、酢酸エチル50mlに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水50ml、水50ml及び飽和食塩水50mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで結晶化し、目的物0.47gを得た。

【0052】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.38(1H;dd, J=54.0, 10.8H

z), 3.42(1H;dd, J=54.0, 10.8Hz), 4.22(1H;t, J=5.4Hz),  
5.20(2H;s), 7.14-7.56(14H;m), 8.74(1H;s)

MS(EI, In Beam): 384(M<sup>+</sup>)

(4) N-*t*-ブチルオキシカルボニル-D-アスパ  
ラギン酸 α-2-ベンゾフェノンアミド β-ベンジル  
エステル

実施例 13 (1) と同様の操作によりN-*t*-ブトキシ  
カルボニル-L-アスパラギン酸 β-ベンジルエステ  
ルの替わりにN-*t*-ブトキシカルボニル-D-アスパ  
ラギン酸 β-ベンジルエステルを用いて目的物を43  
%の収率で得た。

【0053】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.48(9H;s), 2.83(1H;dd,  
J=16.2Hz, 5.4Hz), 3.27(1H;dd, J=16.2, 5.4Hz), 4.72-4.  
76(1H;m), 5.13(2H;dd, J=18.9, 13.5Hz), 5.82(1H;d, J=1  
0.8Hz), 7.11(1H;t, J=8.1Hz), 7.28-7.72(12H;m), 8.64  
(1H;d, J=10.8Hz), 11.60(1H;s) MS(FAB, Pos): 503(M<sup>+</sup>+1)

(5) D-アスパラギン酸 α-2-ベンゾフェノン  
アミド β-ベンジルエステル

実施例 13 (2) と同様の操作によりN-*t*-ブチルオ  
キシカルボニル-L-アスパラギン酸 α-2-ベンゾ  
フェノンアミド β-ベンジルエステルの替わりにN-  
*t*-ブチルオキシカルボニル-D-アスパラギン酸 α-  
2-ベンゾフェノンアミド β-ベンジルエステルを用  
いて目的物を96%の収率で得た。

【0054】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.65-3.01(2H;m), 3.84(1  
H;br), 5.12(2H;s), 7.00-7.77(8H;m), 7.30(5H;s), 8.  
62(1H;d, J=8.0Hz), 11.92(1H;s)

MS(FAB, Pos): 403(M<sup>+</sup>+1)

(6) ベンジル 2-((3R)-2, 3-ジヒドロ  
-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジ  
アゼピン-3-イル) アセテート

実施例 13 (3) と同様の操作によりL-アスパラギン  
酸 α-2-ベンゾフェノンアミド β-ベンジルエス  
テルの替わりにD-アスパラギン酸 α-2-ベンゾフェ  
ノンアミド β-ベンジルエステルを用いて目的物を2  
8%の収率で得た。

【0055】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.39(2H;dd, J=7.1, 5.2H  
z), 4.12(1H;t, J=7.1Hz), 5.19(2H;s), 7.12-7.48(9H;  
m), 7.34(5H;s), 9.40(1H;s)

MS(EI, In Beam): 384(M<sup>+</sup>)

(7) 2-((2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フ  
エニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)  
酢酸

ベンジル 2-((3S)-2, 3-ジヒドロ-2-オ  
キソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン  
-3-イル) アセテート及びベンジル 2-((3R)  
-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H  
-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートの  
等量混合物0.38gをエタノール30mlに溶解し、  
10%パラジウム/炭素約30mg及び蟻酸1.5ml

を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応溶液をタルク  
を用いて濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣をエー  
テル-n-ヘキサンを用いて結晶化し目的物0.20g  
を得た。

【0056】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): 3.02(1H;dd, J=18.  
9, 8.1Hz), 3.26(1H;dd, J=21.6, 10.8Hz), 3.97(1H;t, J=  
8.1Hz), 7.16-7.60(9H;m), 10.60(1H;s)

MS(EI, In Beam): 294(M<sup>+</sup>)

(8) 3-[[N-[(1S)-1-シクロヘキシル  
メチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テ  
トラゾリル)チオ]プロピル]カルバモイル]メチル]  
-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベン  
ゾジアゼピン-2-オン

(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ  
-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロ  
ピルアミン塩酸塩240mgをジメチルフォルムアミド  
2mlに溶解し、これにトリエチルアミン0.23ml  
1, 2-((2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニ  
ル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)酢酸  
0.20gのジメチルフォルムアミド2ml溶液、及び  
ジフェニルリン酸アジド0.18mlを順次加え室温に  
て3日間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム  
水溶液50mlにあげ、酢酸エチル50ml×2で抽出  
した。有機層を水50ml、飽和食塩水50mlで順次  
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去  
した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー(溶出液: 酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1~3  
/1)にて精製し、高極性化合物0.12g及び低極性  
化合物0.16gを得た。

【0057】高極性化合物

Rf値 0.10 (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/  
1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.79-0.96(3H;m), 1.10-1.41(5H;m),  
1.54-1.61(4H;m), 1.78(1H;d, J=12.4Hz), 3.06(1H;dd, J  
=14.8, 5.6Hz), 3.24(1H;dd, J=14.8, 7.2Hz), 3.36-3.51  
(2H;m), 3.80-3.85(1H;m), 3.87(3H;s), 4.11-4.24(2H;  
m), 4.34(1H;d, J=4.4Hz), 6.96(1H;d, J=9.6Hz), 7.13-  
7.53(9H;m), 9.01(1H;s)

MS(FAB, Pos.): 562(M<sup>+</sup>+1)

40 低極性化合物

Rf値 0.16 (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/  
1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.74-0.93(3H;m), 1.07-1.41(5H;m),  
1.54-1.66(4H;m), 1.78(1H;d, J=12.4Hz), 3.14(1H;d, J=  
6.0Hz), 3.34-3.49(2H;m), 3.81(3H;s), 3.87-3.94(1H;  
m), 4.06-4.15(3H;m), 4.47(1H;d, J=4.4Hz), 7.15-7.54  
(9H;m), 8.65(1H;s)

MS(FAB, Pos.): 562(M<sup>+</sup>+1)

実施例 14

3-[[N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-

19

2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]カルバモイル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

(1) ベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテート

水素化ナトリウム(60%含有)48mgをジメチルフォルムアミド2mlに懸濁し、これにベンジル 2-(3S)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテート及びベンジル 2-(3R)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテートの等量混合物0.38gのジメチルフォルムアミド4ml溶液を加え、室温にて30分撹拌した。これによる化メチル0.09mlを加え、室温にて20分撹拌した。反応混合物を氷水100mlにあげ、酢酸エチル100ml×2にて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100ml、水100ml、飽和食塩水100mlで順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ベンゼン=1/20~1/10)にて精製し、目的物0.39gを得た。

【0058】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.10-3.50(2H;m), 3.40(3H;s), 4.15(1H;t, J=7.2Hz), 5.12(2H;s), 7.11-7.56(14H;m)

MS(EI, In Beam): 398(M<sup>+</sup>)

(2) 2-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)酢酸

実施例13(7)と同様の操作によりベンジル 2-(3S)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテート及びベンジル 2-(3R)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテートの等量混合物の代わりにベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテートを用いて目的物を64%の収率で得た。

【0059】<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.79-3.26(2H;m), 3.35(3H;s), 3.94(1H;t, J=6.9Hz), 7.21-7.72(9H;m)

MS(EI, In Beam): 308(M<sup>+</sup>)

(3) 3-[N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]カルバモイル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例13(8)と同様の操作により2-(2, 3-ジ

20

ヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)酢酸の替わりに2-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)酢酸を用いて目的物を64%の収率で得た(高極性化合物0.13g及び低極性化合物0.14g)。

【0060】高極性化合物

Rf値 0.11(酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.78-0.96(3H;m), 1.10-1.41(5H;m), 1.60-1.68(4H;m), 1.79(1H;d, J=12.8Hz), 3.09(1H;dd, J=21.2, 14.4Hz), 3.11(1H;dd, J=21.6, 14.8Hz), 3.42(3H;s), 3.38-3.50(2H;m), 3.91(3H;s), 4.09-4.16(3H;m), 6.99(1H;d, J=9.6Hz), 7.20-7.61(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 576(M<sup>+</sup>1)

低極性化合物

Rf値 0.20(酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.79-0.93(3H;m), 1.12-1.42(5H;m), 1.62-1.65(4H;m), 1.77(1H;d, J=20.4Hz), 3.09(1H;dd, J=14.4, 31.2Hz), 3.10(1H;dd, J=14.4, 28.8Hz), 3.51(3H;s), 3.30-3.56(1H;m), 3.76(3H;s), 3.86-3.91(1H;m), 4.05-4.10(2H;m), 4.32(1H;d, J=6.4Hz), 7.17-7.61(10H;m)

MS(FAB, Pos.): 576(M<sup>+</sup>1)

実施例 15

3-[N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]カルバモイル]-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

(1) 3-エトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-2-アミノベンゾフェノン2.0gをピリジン100mlに溶解し、ジエチルアミノマロネート 塩酸塩25.0gを加え7.5時間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル300mlに溶解し、水300mlで3回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリルから再結晶し、目的物4.73gを得た。

【0061】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.30(3H;t, J=8.4Hz), 4.35(2H;q, J=8.4Hz), 4.60(1H;s), 7.06-7.63(9H;m), 9.60(1H;s)

(2) 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-3-イルカルボニルヒドラジド

3-エトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン1.00gをエタノール10mlに溶解し、ヒドラジン1水和物1ml及びエタノール10mlを加え、室温にて一晚撹拌

した。反応混合物を濾過した後、得られた残渣をエタノール及び酢酸エチルで洗浄し、目的物0.57gを得た。

【0062】(3) 3-[N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]カルバモイル]-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-3-イルカルボニルヒドラジド0.50gをジメチルフォルムアミド5mlに溶解し、40℃に冷却した。これに4規定塩化水素/ジオキサン1.7ml及び亜硝酸イソアミル0.23mlを加え、-40℃にて40分間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、トリエチルアミン0.95mlを加え、さらに(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩塩53.4mg及びトリエチルアミン0.28mlのジメチルフォルムアミド7ml溶液を加えて、4℃にて一晩攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル50mlに溶解した。これを水50ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50ml、水50ml、飽和食塩水50mlで順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)にて精製し、目的物を76%の収率で得た(高極性化合物0.41g及び低極性化合物0.30g)。

【0063】高極性化合物

Rf値 0.13 (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.87-1.88(13H;m), 3.48(1H;dd, J=14.0, 6.8Hz), 3.54(1H;d, J=5.6Hz), 3.68(1H;dd, J=34.8, 14.4Hz), 3.69(1H;dd, J=34.8, 14.4Hz), 3.90, 3.92(3H;s), 4.02(1H;bs), 4.20-4.28, 4.42-4.49(1H;m), 4.34(1H;s), 7.13-7.91(9H;m), 9.55, 9.56(1H;s)

MS(FAB, Pos.): 548(M+1)

低極性化合物

Rf値 0.21 (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.87-1.97(13H;m), 3.48(1H;dd, J=14.0, 6.8Hz), 3.54(1H;d, J=6.0Hz), 3.68(1H;dd, J=35.6, 14.4Hz), 3.69(1H;dd, J=35.6, 14.4Hz), 3.90, 3.92(3H;s), 4.02, 4.09(1H;bs), 4.20-4.27, 4.42-4.49(1H;m), 4.33(1H;s), 7.10-7.58(8H;m), 7.90, 8.27(1H;d, J=9.6Hz), 9.63, 9.66(1H;s)

MS(FAB, Pos.): 548(M+1)

実施例 16

N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

【0064】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.37(3H;t, J=8.1Hz), 3.45(3H;s), 4.43(2H;q, J=8/1Hz), 4.53(1H;s), 7.16-7.70(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 323(M+1)

(2) 2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-3-イルカルボニルヒドラジド

実施例 15 (2) と同様の操作により3-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピンの代わりに3-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピンを用いて目的物を60%の収率で得た。

【0064】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.37(3H;t, J=8.1Hz), 3.45(3H;s), 4.43(2H;q, J=8/1Hz), 4.53(1H;s), 7.16-7.70(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 323(M+1)

(2) 2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-3-イルカルボニルヒドラジド

実施例 15 (2) と同様の操作により3-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピンの代わりに3-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピンを用いて目的物を53%の収率で得た。

【0065】<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.06(3H;t, J=7.0Hz), 3.33(3H;s), 4.20(1H;s), 4.32(2H;q, J=7.0Hz), 4.49(2H;bs), 7.29-7.80(9H;m), 9.38(1H;bs)

MS(FAB, Pos.): 309(M+1)

(3) N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

実施例 15 (2) と同様の操作により2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-3-イルカルボニルヒドラジドの代わりに2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-3-イルカルボニルヒドラジドを用いて目的物を61%の収率で得た(高極性化合物0.22g及び低極性化合物0.13g)。

【0066】高極性化合物

Rf値 0.16 (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88-1.88(13H;m), 3.42(3H;s), 3.48(1H;q, J=6.8Hz), 3.64-3.78(2H;m), 3.93(3H;s), 3.94-4.07(2H;m), 4.11-4.18, 4.42-4.47(1H;m), 4.35(1H;

s), 7.22-7.65(8H;m), 8.83(1H;d, J=10.0Hz)

MS(FAB, Pos.): 562(M+1)

低極性化合物

Rf値 0.19 (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88-1.03(3H;m), 1.16-1.36(5H;m), 1.52-1.55(2H;m), 1.6-1.74(3H;m), 1.88-1.96(2H;m), 3.45(3H;s), 3.48(1H;q, J=7.2Hz), 3.54-3.56(2H;m), 3.93(3H;s), 4.14-4.15(2H;m), 4.32(1H;s), 4.90(1H;d, J=6.4Hz), 7.21-7.65(8H;m), 8.22(1H;d, J=8.8Hz)

MS(FAB, Pos.): 562(M+1)

実施例 17

N-[ (1S) -1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3- [ (1-メチル-5-テトラゾリル) チオ] プロピル] -2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) プロピオンアミド

(1) ベンジル 2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート

実施例 14 (1) と同様の操作によりベンジル 2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート及びベンジル 2- ( (3R) -2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートの等量混合物の替わりにベンジル 2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートを用いて目的物を94%の収率で得た。

【0067】 (2) ベンジル 2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) プロピオネート

ジイソプロピルアミン0.22mlをテトラヒドロフラン2mlに溶解し、-78℃に冷却した後1.5Mn-ブチルリチウム/n-ヘキサン0.68mlを加え、-78℃にて15分間攪拌した。これにベンジル 2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート0.42gのテトラヒドロフラン4ml溶液を加え、-78℃にて15分間攪拌した。これにより化メチル0.10mlを加え、-78℃にて30分間攪拌した。反応混合物を0.1規定塩酸水溶液100mlにかけ、酢酸エチル100ml×2で抽出し、有機層を水100ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100ml、水100ml、飽和食塩水100mlで順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2

0) にて精製し、目的物0.21gを得た。

【0068】 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.42(3H;d, J=7.1Hz), 3/4 0(3H;s), 3.60-3.93(2H;m), 5.16(2H;dd, J=23.0, 10.6Hz), 7.17-7.65(14H;m)

MS(EI, In Beam): 412(M+)

(3) 2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) プロピオン酸

実施例 13 (7) と同様の操作によりベンジル 2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート及びベンジル 2- ( (3R) -2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートの等量混合物の替わりにベンジル 2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) プロピオネートを用いて目的物を得た。

【0069】 (4) N-[ (1S) -1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3- [ (1-メチル-5-テトラゾリル) チオ] プロピル] -2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) プロピオンアミド

実施例 13 (8) と同様の操作により2- (2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) 酢酸の替わりに2- ( (3S) -2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) プロピオン酸を用いて目的物を77%の収率で得た (高極性化合物0.07g及び低極性化合物0.15g)。

【0070】 高極性化合物

Rf値 0.05 (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.80-1.01(3H;m), 1.05-1.43(5H;m), 1.34(3H;d, J=7.2Hz), 1.52-1.79(6H;m), 3.08-3.18(1H;m), 3.39(3H;m), 3.41-3.55(2H;m), 3.70(1H;d, J=4.4Hz), 3.78-3.80(1H;m), 3.89(3H;s), 4.04(1H;d, J=6.8Hz), 4.09-4.14(1H;m), 7.21-7.64(8H;m), 7.98(1H;d, J=8.4Hz)

MS(FAB, Pos.): 590(M+1)

低極性化合物

Rf値 0.18 (酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.80-0.99(3H;m), 1.09-1.42(5H;m), 1.36(3H;d, J=7.4Hz), 1.51-1.69(5H;m), 1.78(1H;d, J=12.4Hz), 3.31(1H;dd, J=9.2, 7.2Hz), 3.38(3H;s), 3.44-3.55(2H;m), 3.83(1H;d, J=9.2Hz), 3.88-3.97(1H;m), 3.93(3H;s), 6.47(1H;d, J=8.8Hz), 7.19-7.63(9H;m)

MS(FAB, Pos.): 590(M+1)

## 実施例 18

N-[ (1S) - 1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3- [ (1-メチル-5-テトラゾリル) チオ] プロピル] - 2- ( (3S) - 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) ヴァレルアミド

(1) ベンジル 2- ( (3S) - 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 4-ペンテノエート

実施例 17 (2) と同様の操作によりよう化メチルの替わりに臭化アリルを用いて目的物を 50% の収率で得た。

【0071】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.55-2.84(2H;m), 3.40(3H;s), 3.64-4.00(2H;m), 4.69-5.35(2H;m), 5.21(2H;s), 5.45-6.00(1H;m), 7.10-7.68(14H;m)

MS(FAB, Pos.): 439(M+1)

(2) 2- ( (3S) - 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) ペンタン酸

実施例 13 (7) と同様の操作によりベンジル 2- ( (3S) - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート及びベンジル 2- ( (3R) - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートの等量混合物の替わりにベンジル 2- ( (3S) - 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 4-ペンテノエートを用いて目的物を 85% の収率で得た。

【0072】MS(FAB, Pos.): 351(M+1)

(3) N-[ (1S) - 1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3- [ (1-メチル-5-テトラゾリル) チオ] プロピル] - 2- ( (3S) - 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) ヴァレルアミド

実施例 13 (8) と同様の操作により 2- (2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) 酢酸の替わりに 2- ( (3S) - 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) ペンタン酸を用いて目的物を 31% の収率で得た。

【0073】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.84-1.90(20H;m), 3.11-3.31(2H;m), 3.39, 3.50(3H;s), 3.74-3.85(1H;m), 3.9, 2.3, 9.5(3H;s), 4.22-4.39(1H;m), 4.55-4.77(1H;m), 4.86(1H;d, J=8.1Hz), 6.22(1H;d, J=10.8Hz), 7.21-7.64(8H;m), 8.10(1H;d, J=10.8Hz)

MS(FAB, Pos.): 618(M+1)

## 実施例 19

(1) 2- (ベンゾイルアニリノ) -N- (t-ブトキシカルボニル) -L-アスパラギン酸 β-ベンジルエステル

ジメチルホルムアミド 150 ml 中にヒドロキシベンゾトリアゾニル 4.46 g, ジシクロヘキシルカルボジイミド 7.43 g 及び N- (t-ブトキシカルボニル) -L-アスパラギン酸 β-ベンジルエステル 10.67 g を順次添加した後、2-アミノベンゾフェノン 5.92 g を加え室温にて一晩撹拌した。懸濁溶液を吸引濾過して得られた濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を注ぎ、酢酸エチル 100 ml で抽出した。得られた有機層を精製水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3) にて精製し、目的物 9.02 g を得た。

【0074】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.47(9H;s), 3.10(2H;br), 4.70(1H;br), 5.11(2H;s), 5.85(1H;br), 6.95-7.63(13H;m), 8.62(1H;br), 11.60(1H;br)

MS(FAB): 503(M+1)

(2) (3R) - 3- [ (ベンジロキシカルボニル) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

2- (ベンゾイルアニリノ) -N- (t-ブトキシカルボニル) -L-アスパラギン酸 β-ベンジルエステル 9.0 g を 4N 塩酸-ジオキサン溶液 160 ml 中に加えて 1 時間室温撹拌した後、溶媒留去して生じた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 150 ml を加え、酢酸エチル 250 ml で抽出した。有機層を精製水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒留去して生じた油状物質にベンゼン 150 ml を注ぎ、4 時間加熱還流した。反応溶液に適量の精製水を注ぎ、水洗した後、有機層を乾燥濃縮して生じた残渣に少量のジイソプロピルエーテルで結晶化を図り、これを濾取して目的物 3.54 g を得た。

【0075】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.32-3.45(2H;m), 4.20(1H;t, J=7.2Hz), 5.19(2H;s), 7.16-7.53(14H;m), 8.64(1H;br)

MS(FAB): 385(M+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1746, 1688, 1612, 1174

(3) (3R) - 3- [ (ベンジロキシカルボニル) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例 25 (3) と同様の操作により、2, 3-ジヒドロ-7-エチル-5-フェニル-1H-チエノ [2, 3-e] [1, 4] ジアゼピン-2-オンのかわりに (3R) - 3- [ (ベンジロキシカルボニル) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を 87% の収率

50 で得た。

【0076】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.28-3.48(2H;m), 3.42(3H;s), 4.16(1H;t, J=8.0Hz), 5.15(2H;d, J=2.0Hz), 7.14-7.66(14H;m)

MS(EI, In Beam): 398

(4) 2-[(3S)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-フェニルプロピオン酸ベンジルエステル

アルゴンガス気流下-78℃においてジイソプロピルアミン0.34ml、ブチルリチウム-ヘキサン溶液1.42mlを含むテトラヒドロフラン(THF)10ml中に(3R)-3-[(ベンジルオキシカルボニル)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン0.8gを含有するTHF3mlを滴下して15分間攪拌した。続いてベンジルプロミド2.38mlを滴下し、1時間室温攪拌した後、0.1N塩酸100ml及び酢酸エチル100ml溶液中に注ぎ、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を留去して生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ベンゼン/酢酸エチル=50/1)で精製し、目的物0.35gを得た。

【0077】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.85-3.15(2H;m), 3.38(3H;s), 3.80-4.02(2H;m), 5.00(2H;q, J=12.6Hz), 6.98-7.53(19H;m)

MS(EI, In Beam): 489

(5) 2-[(3S)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-フェニルプロピオン酸2-[(3S)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-フェニルプロピオン酸ベンジルエステル0.3gをエタノール15ml中に加えた溶液に10%パラジウム炭素を触媒量添加して50℃で一晩加熱した。反応後、セライドで触媒を濾去し、得られた濾液を濃縮して目的物0.24gが得られた。

【0078】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.20-3.84(4H;m), 3.44(3H;s), 5.10(1H;br), 7.26-7.66(14H;m)

MS(FAB): 399(M<sup>+</sup>+1)

(6) N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]-2-[(3S)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-フェニルプロピオンアミド

2-[(3S)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-フェニルプロピオン酸0.2g及び(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロ

ピルアミン塩酸塩0.33gをジメチルホルムアミド5ml中に溶かし、氷冷下ジフェニルリン酸アジド0.13ml及びトリエチルアミン0.08mlを添加し、室温にて一晩攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを注ぎ、酢酸エチル50mlで抽出した後、精製水50ml及び飽和食塩水50mlで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥させた後、溶媒留去により生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、目的物0.03gを得た。

【0079】MS(FAB): 666(M<sup>+</sup>+1)

実施例 20

(1) 2, 3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン0℃に冷却されたトルエン40ml中に触媒量のAliquat 336、ヨウ化エチル1.2ml、50%水酸化ナトリウム水溶液15ml、2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン2.36gを順次添加し、4時間室温攪拌した。反応後、精製水50ml及び酢酸エチル50mlを注いで分液した後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒留去により生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム)により精製し、目的物1.27gを得た。

【0080】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.13(3H;t, J=6.0Hz), 4.27(2H;q, J=6.0Hz), 3.64-4.45(2H;m), 7.12-7.68(9H;m)

MS(GC): 264(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2966, 2952, 1674, 1610

(2) 2, 3-ジヒドロ-1-エチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

アルゴン気流下でトルエン30ml中に2, 3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン1.83gを添加し、-20℃においてt-ブトキシカリウム2.0gを加えて10分間攪拌した。続いて亜硝酸アミル1.1mlを滴下し1時間攪拌した後、冷却した混合液(精製水60ml、酢酸4ml及び酢酸エチル60ml)を注いだ。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより目的物1.79gを得た。

【0081】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.13(3H;t, J=10.8Hz), 4.08(2H;br), 7.10-7.86(9H;m), 8.12(1H;m)

MS(EI, In Beam): 293(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 1684, 1610, 698

(3) 3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

2, 3-ジヒドロ-1-エチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

29

1. 73 gをメタノール20 ml中に溶かし、5%ルテニウム炭素0.43 gを添加した後、水素ガス存在下、70℃4.2気圧の加圧条件下で一晩攪拌した。触媒を濾去して得られた濾液を濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム）により精製し、目的物0.83 gを得た。

【0082】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.66-1.26(3H;m), 3.67-4.43(3H;m), 7.10-7.67(9H;m)

MS(EI, In Beam): 279(M<sup>+</sup>)

(4) (3R)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-2-イソプロピルオキシカルボニル]エチルウレイド]-1,3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により、(3R)-3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりに3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-アミノ-(3S)-3-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸イソプロピルエステル塩酸塩を用いて目的物を51%の収率で得た。

【0083】MS(FAB): 549(M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3412, 2940, 1738, 1680, 1106

実施例21(1)

1-アリル-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(2)と同様の操作によりヨウ化エチルのかわりにアリルプロミドを用いて目的物を94%の収率で得た。

【0084】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 4.36(2H;q, J=10.8Hz), 4.58(2H;q, J=16.2Hz), 5.08-5.24(2H;m), 5.76-5.96(1H;m), 7.12-7.68(9H;m)

MS(GC): 276(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1682, 1612, 786

実施例21(2)

1-アリル-2,3-ジヒドロ-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(2)と同様の操作により2,3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに1-アリル-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を25%の収率で得た。

【0085】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.67(1H;br), 4.62(2H;br), 5.13-5.30(2H;m), 5.78-6.00(1H;m), 7.14-8.90(9H;m)

MS(EI, In Beam): 305(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 1684, 1644, 1610, 696

実施例21(3)

30

3-アミノ-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-プロピル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(3)と同様の操作により2,3-ジヒドロ-1-エチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに1-アリル-2,3-ジヒドロ-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を57%の収率で得た。

【0086】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 0.96(3H;t, J=10.8Hz), 1.35-1.69(2H;m), 2.42(2H;br), 3.56-3.74(1H;m), 4.16-4.44(1H;m), 4.50(1H;br), 7.16-7.70(9H;m)

MS(EI, In Beam): 293(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3408, 2980, 1680, 1606

実施例21(4)

(3R)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-2-(イソプロピルオキシカルボニル)]エチルウレイド]-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-プロピル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により(3R)-3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-ベンゾジアゼピン-2-オン及び(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりに3-アミノ-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1-プロピル-1H-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-アミノ-(3S)-3-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸イソプロピルエステル塩酸塩を用いて目的物を24%の収率で得た。

【0087】MS(FAB): FAB 563(M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3412, 2984, 1734, 1674

実施例22(1)

2,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(1)と同様の操作によりヨウ化エチルのかわりにヨウ化イソプロピルを用いて目的物を39%の収率で得た。

【0088】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.24(3H;d, J=7.2Hz), 3.69(1H;d, J=10.4Hz), 4.48-4.78(3H;m), 7.20-7.69(9H;m)

MS(GC): 278(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2988, 1674, 706

実施例22(2)

2,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(2)と同様の操作により2,3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに2,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を79%の収率で得



た。

【0089】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.33(3H;d, J=7.9Hz), 1.57(3H;d, J=7.6Hz), 4.49(1H:h, J=7.6Hz), 7.23-7.86(9H;m), 10.68(1H, s)

MS(EI, In Beam): 307(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3272, 3072, 1654, 1610, 698

#### 実施例22(3)

3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-イソプロピル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(3)と同様の操作により2, 3-ジヒドロ-1-エチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに2, 3-ジヒドロ-1-イソプロピル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を28%の収率で得た。

【0090】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.25(3H;d, J=7.6Hz), 1.50(3H;d, J=7.6Hz), 2.56(2H;br), 4.44(1H;s), 4.59(1H:h, J=7.6Hz), 7.15-7.69(9H;m)

MS(EI, In Beam): 293(M<sup>+</sup>)

#### 実施例22(4)

(3R)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-2-(イソプロピルオキシカルボニル)]エチルウレイド]-2, 3-ジヒドロ-1-イソプロピル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により(3R)-3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりに3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-イソプロピル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-アミノ-(3S)-3-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸イソプロピルエステル塩酸塩を用いて目的物を10%の収率で得た。

【0091】MS(m/z): FAB 563(M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3416, 2992, 1736, 1676

#### 実施例23(1)

1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(2)と同様の操作によりヨウ化エチルのかわりにベンジルプロミドを用いて目的物を94%の収率で得た。

【0092】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.37(2H;q, J=10Hz), 5.22(2H;q, J=16Hz), 6.92-7.52(14H;m)

MS(EI, In Beam): 326(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3456, 1674, 754, 702

#### 実施例23(2)

1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(2)と同様の操作により2, 3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を75%の収率で得た。

【0093】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.96(1H;br), 5.58(1H;br), 5.48-5.76(1H;m), 6.94-7.31(14H;m), 8.04(1H;br)

MS(EI, In Beam): 355(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3328, 1682, 1608, 698

#### 実施例23(3)

3-アミノ-1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例20(3)と同様の操作により2, 3-ジヒドロ-1-エチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を36%の収率で得た。

【0094】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.32(2H;br), 4.61(1H;br), 5.26(2H;q, J=16.2Hz), 6.95-7.54(15H;m)

MS(FAB): 342(M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3412, 1672, 1608, 700

#### 実施例23(4)

(3R)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-2-(イソプロピルオキシカルボニル)]エチルウレイド]-1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により(3R)-3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりに3-アミノ-1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-アミノ-(3S)-3-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸イソプロピルエステル塩酸塩を用いて目的物を23%の収率で得た。

【0095】MS(m/z): 611(M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3412, 2936, 1736, 1666, 698

#### 実施例24(1)

2-[(2-プロモアセチル)アミノ]-5-クロロベンゾフェノン

2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン4.63gをジクロロメタン20ml精製水2ml混液中に加え、-10℃においてプロモアセチルプロミド2mlを含むジク

ロロメタン溶液 8 ml を滴下し、8 時間室温撹拌した。精製水 40 ml で水洗いして得られる有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒留去により生じた残渣を冷却してヘキサンにて結晶化を図り目的物 6.04 g を得た。

【0096】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.02(2H;s), 7.41-7.80(7H;m), 8.52-8.63(1H;m)

MS(EI, In Beam): 352(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3240, 1688, 1636

#### 実施例 24 (2)

7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

2-[(2-プロモアセチル)アミノ]-5-クロロベンゾフェノン 5.92 g をメタノール 100 ml 中に溶かし、-10℃で冷却下、アンモニアガスを吹き込みながら撹拌した。2 時間後 反応溶液を室温まで戻し、3 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣に冷却精製水を加え、生じた結晶を濾取することにより目的物 3.15 g を得た。

【0097】<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 4.17(2H;br.), 7.20-7.71(8H;m), 10.65(1H;br)

MS(EI, In Beam): 270(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3200, 2968, 1686

#### 実施例 24 (3)

7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例 20 (1) と同様の操作により 2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及びヨウ化エチルのかわりに 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及びヨウ化メチルを用いて目的物を 90% の収率で得た。

【0098】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.40(3H;s), 3.78(1H;d, J=10.8Hz), 4.85(1H;d, J=10.8Hz), 7.25-7.64(8H;m)

MS(EI, In Beam): 284(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1684, 1614, 1486, 700

#### 実施例 24 (4)

7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例 20 (2) と同様の操作により 2, 3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を 98% の収率で得た。

【0099】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.44(3H;s), 7.22-7.88(9H;m)

MS(EI, In Beam): 313(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3340, 2972, 1682, 1614, 698

#### 実施例 24 (5)

3-アミノ-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例 20 (3) と同様の操作により 2, 3-ジヒドロ-1-エチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを用いて目的物を 41% の収率で得た。

【0100】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.44(3H;s), 4.25(1H;br), 7.27-7.65(8H;m)

MS(GC): 299(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3400, 1686, 1600, 700

#### 実施例 24 (6)

(3R)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-2-(イソプロピルオキシカルボニル)]エチルウレイド]-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

実施例 1 と同様の操作により (3R)-3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び (1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]フロピルアミン塩酸塩のかわりに 3-アミノ-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び 3-アミノ-(3S)-3-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸イソプロピル塩酸塩を用いて目的物を 54% の収率で得た。

【0101】MS(FAB): 569(M<sup>+</sup>+1)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3410, 2936, 2856, 1740, 1680

#### 実施例 25 (1)

3-ベンゾイル-2-[(2-プロモアセチル)アミノ]-5-エチルチオフエン

実施例 24 (1) と同様の操作により 2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンのかわりに 2-アミノ-3-ベンゾイル-5-エチルチオフエンを用いて目的物を 94% の収率で得た。

【0102】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.29(3H;t, J=7.2Hz), 2.76(2H;q, J=7.2Hz), 4.11(2H;s), 6.80-6.83(1H;m), 7.41-7.80(5H;m), 12.71(1H;br)

MS(EI, In Beam): 352(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3200, 1680, 1618, 1534

#### 実施例 25 (2)

2, 3-ジヒドロ-7-エチル-5-フェニル-1H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オン

実施例 24 (2) の製法に準じて 2-[(2-プロモアセチル)アミノ]-5-クロロベンゾフェノンのかわり

35

に3-ベンゾイル-5-エチルチオフエンを用いて低温下(-10℃)アンモニアガスを2時間かけて吹き込んだ後一晩攪拌し、同様の操作で後処理を行うことにより目的物を15%の収率で得た。

【0103】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.20(3H;t, J=7.2Hz), 2.74(2H;q, J=7.2Hz), 4.21(2H;s), 6.52-6.54(1H;m), 7.36-7.65(5H;m), 11.16(1H;br)

MS(EI, In Beam): 270(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3080, 2848, 1690, 1496

#### 実施例25(3)

2, 3-ジヒドロ-7-エチル-1-メチル-5-フェニル-1H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オン

60%水素化ナトリウム0.24gにジメチルホルムアミド15mlを加え、氷冷下にて懸濁した後、2, 3-ジヒドロ-7-エチル-5-フェニル-1H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オン1.35gを添加し、15分間攪拌した。続いてヨウ化メチル0.37mlを滴下し、4時間室温攪拌した後、精製水200mlを注ぎ酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、濃縮した得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1)により精製し、目的物0.93gを得た。

【0104】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.29(3H;t, J=7.6Hz), 2.79(2H;q, J=7.6Hz), 3.45(3H;s), 4.41(1H;br), 6.49-6.52(1H;m), 7.35-7.73(5H;m)

MS(FAB): 285(M<sup>+</sup>)

#### 実施例25(4)

2, 3-ジヒドロ-7-エチル-1-メチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オン

実施例20(2)と同様の操作により2, 3-ジヒドロ-1-エチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに2, 3-ジヒドロ-7-エチル-1-メチル-5-フェニル-1H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オンを用いて目的物を51%の収率で得た。

【0105】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.29(3H;t, J=7.2Hz), 2.77(2H;q, J=7.2Hz), 3.54(3H;s), 6.53-6.55(1H;m), 7.38-7.91(5H;m)

MS(EI, In Beam): 313(M<sup>+</sup>)

#### 実施例25(5)

3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-7-エチル-1-メチル-5-フェニル-1H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オン

実施例20(3)と同様の操作により2, 3-ジヒドロ

36

1-エチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンのかわりに2, 3-ジヒドロ-7-エチル-1-メチル-3-オキシミド-5-フェニル-1H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オンを用いて目的物を56%の収率で得た。

【0106】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.30(3H;t, J=7.6Hz), 2.40(2H;br), 2.80(2H;q, J=7.6Hz), 3.50(3H;s), 4.12(1H;q, J=7.2Hz), 6.53(1H;br), 7.39-7.74(5H;m)

MS(EI, In Beam): 299(M<sup>+</sup>)

#### 実施例25(6)

(3R)-3-[3-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-2-(イソプロピルオキシカルボニル)]エチルウレイド]-2, 3-ジヒドロ-7-エチル-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-チエノ[2, 3-e]ジアゼピン-2-オン

実施例1と同様の操作により(3R)-3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピルアミン塩酸塩のかわりに3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-7-エチル-1-メチル-5-フェニル-1H-チエノ[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン-2-オン及び3-アミノ-(3S)-3-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸イソプロピルエステル塩酸塩を用いて目的物を42%の収率で得た。

【0107】MS(FAB): 569(M<sup>+</sup>)

IR ν<sub>max</sub>(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3416, 2940, 1688, 1550

#### 実施例26

1-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]-3-[2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-(p-トリル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレア

(1) 2-(2-プロモアセチル)アミノ-4'-メチルベンゾフェノン

2-アミノ-4'-メチルベンゾフェノン21.1gを塩化メチレン130ml及び水10mlに溶解し-10℃に冷却した。これに2-プロモアセチルプロピド10mlの塩化メチレン30ml溶液を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に水200mlを加え、塩化メチレン100ml×2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をn-ヘキサン100mlで洗浄し、目的物30.6gを得た。

【0108】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.46(3H;s), 4.03(2H;s),

37

7.16(1H;t, J=8.1Hz), 7.31(2H;d, J=8.1Hz), 7.58-7.65 (2H;m), 7.66(2H;d, J=8.1Hz), 8.59(1H;d, J=8.1Hz)

MS(EI, In Beam): 333, 331

(2) 2, 3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン  
2-(2-プロモアセチル)アミノ-4'-メチルベンゾフェノン 3.50gをメタノール60mlに懸濁し、10℃に冷却した。これにアンモニアガスを不溶物が溶けるまで吹き込んだ後、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を2時間加熱還流した後濃縮した。得られた残渣を40℃に加温し水10mlを加え、室温にて一晩攪拌した。析出した結晶を濾取しメタノール/水=1/1で洗浄して目的物2.54gを得た。

【0109】<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.38(3H;s), 4.14(2H;s), 7.02-7.59(8H;m), 10.42(1H;s)

MS(EI, In Beam): 249(M<sup>+</sup>)

(3) 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン

トルエン18mlを0℃に冷却し、これにアリクアット 336 1ml、よう化メチル0.66ml、2, 3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン2.42gのトルエン30ml溶液、50%水酸化ナトリウム水溶液18mlを順次加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物をトルエン50ml×2で抽出し、得られた有機層を水50mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、得られた残渣をエーテル/n-ヘキサンから結晶化して目的物2.05gを得た。

【0110】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.39(3H;s), 3.41(3H;s), 3.76(1H;d, J=9.9Hz), 4.79(1H;d, J=10.8Hz), 7.15-7.5 (8H;m)

MS(GC): 263(M<sup>+</sup>)

(4) 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-3-オキシミド-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン2.00gをトルエン40mlに溶解し、-20℃に冷却した。これにカリウムt-ブトキシド2.24gを加え、-20℃にて15分間攪拌した後、亜硝酸イソアミル1.26mlを加え、0℃にて30分間攪拌した。反応混合物を氷水80ml-酢酸4ml-酢酸エチル80mlにかけ、酢酸エチル80ml×2で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残渣を、トルエン/n-ヘキサンから結晶化し、目的物1.59gを得た。

【0111】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.42(3H;s), 3.46(3H;s), 7.19-7.76(8H;m)

MS(EI, In Beam): 293(M<sup>+</sup>)

38

(5) 3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-3-オキシミド-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン0.59gをメタノール10mlに溶解し、ルテニウム/炭素0.15gを加え、水素(40psi)下70℃にて一晩攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後、溶媒を留去し目的物0.57gを得た。

【0112】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.39(3H;s), 3.46(3H;s), 7.15-7.57(8H;m)

MS(EI, In Beam): 279(M<sup>+</sup>)

(6) 1-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]-3-[2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-(p-トリル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレア

実施例11と同様の操作により3-アミノメチル-2, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンの替わりに3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピンを用いて、目的物を81%の収率で得た(高極性化合物0.48g及び低極性化合物0.47g)。

【0113】高極性化合物

Rf値 0.13(酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.78-0.90(3H;m), 1.08-1.34(5H;m), 1.43-1.49(1H;m), 1.58-1.69(3H;m), 1.75(1H;d, J=12.8 Hz), 2.37(3H;s), 3.40-3.51(2H;m), 3.47(3H;s), 3.88(3H;s), 3.89-3.93(1H;m), 3.96-4.00(1H;m), 4.47(1H;s), 5.44(1H;d, J=8.4Hz), 5.58(1H;d, J=9.2Hz), 6.81(1H;d, J=8.4Hz), 7.17-7.23(2H;m), 7.34-7.40(2H;m), 7.50(2H;d, J=8.4Hz), 7.54-7.59(1H;m)

MS(FAB, Pos.): 591(M<sup>+</sup>)

低極性化合物

Rf値 0.26(酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.77-0.90(3H;m), 1.06-1.42(5H;m), 1.46-1.73(5H;m), 2.37(3H;s), 3.38-3.52(2H;m), 3.47(3H;s), 3.51-3.79(1H;m), 3.88-3.93(1H;m), 3.91(3H;s), 4.52-4.56(1H;m), 5.46(1H;d, J=8.8Hz), 5.62(1H;d, J=8.8Hz), 6.81(1H;d, J=8.4Hz), 7.16(1H;d, J=9.0Hz), 7.23(1H;t, J=7.6Hz), 7.34-7.39(2H;m), 7.48(2H;d, J=8.0Hz), 7.55-7.59(1H;m)

MS(FAB, Pos.): 591(M<sup>+</sup>)

実施例 27

N-[(1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]-2-((3S)-2, 3-ジヒドロ-

39

1, 5-ジメチル-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセタミド

(1) N-*t*-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸  $\alpha$ -2-ベンゾフェノンアミド  $\beta$ -ベンジルエステル

実施例13 (1) と同様の操作により2-アミノベンゾフェノンの替わりに2-アミノアセトフェノンを用いて目的物を65%の収率で得た。

【0114】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.52(9H;s), 2.63(3H;s), 2.96, (2H;dd, J=4.2, 4.6Hz), 3.16(1H;dd, J=4.1, 4.6Hz), 4.67(1H;t, J=4.6Hz), 4.77(1H;t, J=4.6Hz), 5.11, 5.13(2H;s), 5.74, 5.84(1H;bs), 7.16, 7.17(1H;q, J=7.7Hz), 7.31(5H;s), 7.54, 7.56(1H;t, J=8.8Hz), 7.87, 7.89(1H;d, J=7.9Hz), 8.72, 8.73(1H;d, J=8.4Hz), 12.42(1H;s)

MS(FAB, Pos.): 440(M+)

(2) ベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-5-メチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート

N-*t*-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸

$\alpha$ -2-ベンゾフェノンアミド  $\beta$ -ベンジルエステル  
4.40gを4規定塩化水素/ジオキサソ100mlに溶解し、室温にて1時間攪拌した。溶媒を留去し残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlを加え、酢酸エチル100ml×2で抽出した。有機層を水100ml、飽和食塩水100mlで順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。

【0115】得られた残渣をベンゼン30mlに溶解し触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え、4時間加熱還流した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlを加え、酢酸エチル100ml×2で抽出した。有機層を水100ml、飽和食塩水100mlで順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去し、目的物2.92gを得た。

【0116】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.40, 2.43(3H;s), 3.20, 3.27(2H;q, J=16.0Hz), 4.02(1H;t, J=18.0Hz), 5.13(2H;s), 6.99-7.58(4H;m), 7.31(5H;s), 9.07(1H;s)

MS(GC): 322(M+)

(3) ベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-1, 5-ジメチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート

実施例14 (1) と同様の操作によりベンジル2-(3S)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート及びベンジル 2-(3R)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートの等量混合物の替わりにベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-5-メチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートを用いて目的物を68%の収率で得た。

40

【0117】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.43, 2.45(3H;s), 3.21, 3.28(2H;dd, J=33.2, 17.0Hz), 3.38(3H;s), 3.96(1H;d, J=7.6Hz), 5.12(2H;s), 7.15-7.59(4H;m), 7.32(5H;s)

MS(GC): 336(M+)

(4) 2-(2, 3-ジヒドロ-1, 5-ジメチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) 酢酸

ベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-1, 5-ジメチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート0.34gをメタノール10mlに溶解し、触媒量のパラジウム/炭素を加え、常圧水素下室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後溶媒を留去し、目的物0.26gを得た。

【0118】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.49, 2.51(3H;s), 3.11(2H;dd, J=16.6, 14.0Hz), 3.40(3H;s), 3.91(1H;t, J=5.6Hz), 7.19-7.63(4H;m)

(5) N-[ (1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]-2-(3S)-2, 3-ジヒドロ-1, 5-ジメチル-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセタミド

実施例13 (8) と同様の操作により2-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) 酢酸の替わりに2-(2, 3-ジヒドロ-1, 5-ジメチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) 酢酸を用いて目的物を51%の収率で得た。

【0119】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.81-0.97(3H;m), 1.12-1.28(5H;m), 1.37-1.44(1H;m), 1.61-1.67(3H;m), 1.80(1H;d, J=19.6Hz), 2.48, 2.49(3H;s), 2.92-3.04(2H;m), 3.34(3H;s), 3.37-3.47(1H;m), 3.93(3H;s), 3.99(1H;bs), 4.15(1H;bs), 4.56(1H;bs), 6.93(1H;d, J=9.6Hz), 7.23-7.30(2H;m), 7.497.54(2H;m)

MS(FAB, Pos.): 514(M-H+D+1)

実施例 28

2-(3S)-5-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-N-[ (1S)-1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル] アセタミド

(1) N-*t*-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸  $\alpha$ -2-(1-オキソフェネチル) アニラミド  $\beta$ -ベンジルエステル

実施例27 (1) と同様の操作により2-アミノベンゾフェノンの替わりに2-(1-オキソフェネチル) アニリンを用いて目的物を25%の収率で得た。

【0120】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.40(9H;s), 2.79(1H;dd, J=16.2, 5.4Hz), 3.30(1H;dd, J=13.5, 5.4Hz), 4.31(2H;s), 4.69-4.73(1H;m), 5.10(2H;q, J=10.8Hz), 5.78(1H;d, J=10.8Hz), 7.12(1H;t, J=10.8Hz), 7.20-7.36(5H;m),

41

7.30(5H;s), 7.52(1H;t, J=10.8Hz), 8.01(1H;d, J=10.8Hz), 8.76(1H;d, J=10.8Hz), 12.46(1H;bs)

MS(FAB, Pos.): 517(M+1)

(2) ベンジル 2-(5-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート

実施例 27 (2) と同様の操作により N-t-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸  $\alpha$ -2-ベンゾフェノンアミド  $\beta$ -ベンジルエステルの替わりに N-t-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸  $\alpha$ -2-(1-オキソフェネチル) アニラミド  $\beta$ -ベンジルエステルを用いて目的物を 100% の収率で得た。

【0121】  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.02-3.58(2H;m), 3.91-4.31(2H;m), 4.11-4.34(1H;m), 5.16(2H;s), 6.90-7.61(4H;m), 7.15(5H;s), 7.33(5H;s), 7.98(1H;s)

MS(EI, In Beam): 397(M-1)

(3) ベンジル 2-(5-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート

実施例 14 (1) と同様の操作により ベンジル 2-(3S)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート及び ベンジル 2-(3R)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートの等量混合物の替わりに ベンジル 2-(5-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートを用いて目的物を 40% の収率で得た。

【0122】  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.29(1H;dd, J=72.9, 16.2Hz), 3.32(1H;dd, J=72.9, 16.2Hz), 3.97-4.16(3H;m), 5.12(2H;s), 7.06-7.52(9H;m), 7.32(5H;s)

MS(EI, In Beam): 412(M+)

(4) 2-(5-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) 酢酸

実施例 27 (4) と同様の操作により ベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-1, 5-ジメチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートの替わりに ベンジル 2-(5-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテートを用いて目的物を 88% の収率で得た。

【0123】  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.11(1H;d, J=8.1Hz), 3.29(3H;s), 3.96(1H;t, J=5.4Hz), 4.06-4.20(1H;m), 4.11(2H;d, J=5.4Hz), 7.09(1H;d, J=5.4Hz), 7.16-7.27(6H;m), 7.49(1H;t, J=8.1Hz), 7.59(1H;d, J=5.4Hz)

MS(EI, In Beam): 322(M+)

(5) 2-(3S)-5-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-N-[ (1S)-1-シクロ

42

ヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[ (1-メチル-5-テトラゾリル) チオ] プロピル] アセタミド

実施例 13 (8) と同様の操作により 2-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) 酢酸の替わりに 2-(5-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) 酢酸を用いて目的物を 57% の収率で得た。

【0124】  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.80-0.98(3H;m), 1.13-1.26(4H;m), 1.36-1.42(1H;m), 1.54-1.66(4H;m), 1.77(1H;d, J=12.0Hz), 2.99(1H;dd, J=35.2, 6.8Hz), 3.03(1H;dd, J=35.2, 6.8Hz), 3.23(3H;s), 3.89-4.11(2H;m), 3.92(3H;s), 4.01(1H;t, J=6.0Hz), 4.11(2H;dd, J=41.2, 14.4Hz), 4.39(1H;s), 6.92(1H;d, J=9.2Hz), 7.09(2H;d, J=7.2Hz), 7.14-7.22(4H;m), 7.43(1H;t, J=8.0Hz), 7.55(1H;d, J=8.0Hz)

MS(FAB, Pos.): 590(M+1)

実施例 29

N-[ (1S)-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-3-[ (1-メチル-5-テトラゾリル) チオ] プロピル]-2-(3S)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェネチル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセタミド

(1) N-t-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸  $\alpha$ -2-(1-オキソ-3-フェニルプロピル) アニラミド  $\beta$ -ベンジルエステル

実施例 27 (1) と同様の操作により 2-アミノベンゾフェノンの替わりに 2-(1-オキソ-3-フェニルプロピル) アニリンを用いて目的物を 44% の収率で得た。

【0125】  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.46, 1.55(9H;s), 2.75-2.87(1H;m), 2.99-3.13(2H;m), 3.30-3.37(2H;m), 4.64-4.76(1H;m), 5.06-5.24(2H;m), 5.84(1H;d, J=10.8Hz), 7.09(1H;t, J=8.1Hz), 7.22-7.33(4H;m), 7.31(5H;s), 7.46-7.61(2H;m), 7.87(1H;d, J=5.4Hz), 8.73(1H;d, J=5.4Hz), 12.48(1H;bs)

MS(EI, In Beam): 530(M+)

(2) ベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェネチル-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート

実施例 27 (2) と同様の操作により N-t-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸  $\alpha$ -2-ベンゾフェノンアミド  $\beta$ -ベンジルエステルの替わりに N-t-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸  $\alpha$ -2-(1-オキソ-3-フェニルプロピル) アニラミド  $\beta$ -ベンジルエステルを用いて目的物を 100% の収率で得た。

【0126】 (3) ベンジル 2-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェネチル-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル) アセテート

実施例14(1)と同様の操作によりベンジル2-(3S)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテート及びベンジル2-(3R)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテートの等量混合物の替わりにベンジル2-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェネチル-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテートを用いて目的物を56%の収率で得た。

【0127】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.85(2H;t, J=8.1Hz), 3.05(2H;d, J=8.1Hz), 3.10(1H;dd, J=16.2, 8.1Hz), 3.28(3H;s), 3.40(1H;dd, J=16.2, 8.1Hz), 4.00(1H;t, J=8.1Hz), 5.11(2H;dd, J=10.8, 16.2Hz), 7.06-7.50(9H;m), 7.32(5H;s)

MS(EI, In Beam): 426(M<sup>+</sup>)

(4) 2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェネチル-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル)酢酸

実施例27(4)と同様の操作によりベンジル2-(2,3-ジヒドロ-1,5-ジメチル-2-オキソ-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテートの替わりにベンジル2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェネチル-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセテートを用いて目的物を100%の収率で得た。

【0128】(5) N-[ (1S)-シクロヘキシル

メチル-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-5-テトラゾリル)チオ]プロピル]-2-(3S)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェネチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アセタミド

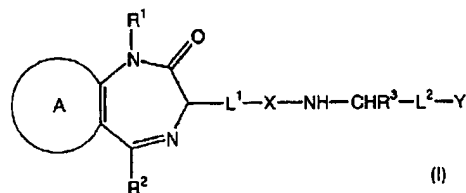
実施例13(8)と同様の操作により2-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)酢酸の替わりに2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェネチル-1(H)-ベンゾジアゼピン-3-イル)酢酸を用いて目的物を50%の収率で得た。

【0129】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.89-1.92(13H;m), 2.94-3.15(6H;m), 3.17-3.26(2H;m), 3.36(3H;s), 3.54-3.60(2H;m), 3.97-4.12(1H;m), 4.03(3H;s), 4.26(1H;bs), 7.08-7.37(7H;m), 7.56-7.62(2H;m)

MS(FAB, Pos.): 604(M<sup>+</sup>1)

【0130】

【化7】



【0131】

【表1】

実施例	R <sup>1</sup>	-L'-X-NH-CHR <sup>3</sup>	-L <sup>2</sup> -Y	R <sup>2</sup>	A環
1	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
2	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
3	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-(1-Et-2-oxo-oxazolidin-4-yl)	-Ph	-Phl-
4	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-(1-Et-2-oxo-oxazolidin-4-yl)	-Ph	-Phl-
5	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
6	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH(OH)-CH <sub>2</sub> -morpholin-1-yl	-Ph	-Phl-
7	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-	-CONHCH(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph	-Phl-
8	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> Ph)-	-CONHCH(CH <sub>2</sub> Ph)CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph	-Phl-
9	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-	-CONHCH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph	-Phl-
10	-H	-NHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
11	-H	-CH <sub>2</sub> NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
12	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
13	-H	-CH <sub>2</sub> CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
13	-H	-CH <sub>2</sub> CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
15	-H	-CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
15	-H	-CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
16	-CH <sub>3</sub>	-CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
16	-CH <sub>3</sub>	-CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-

[0132]

[表2]



実施例	R <sup>1</sup>	-L <sup>1</sup> -X-NH-CHR <sup>2</sup>	-L <sup>2</sup> -Y	R <sup>2</sup>	A環
17	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
17	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
18	-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> )CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
19	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>2</sub> Ph)CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-Ph	-Phl-
20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
21	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
21	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
22	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
22	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
23	-CH <sub>2</sub> Ph	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
23	-CH <sub>2</sub> Ph	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Phl-
24	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Ph <sub>2</sub> - <sup>22</sup>
24	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Ph <sub>2</sub>
25	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Het- <sup>23</sup>
25	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph	-Het-
26	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-(4-Me)Ph	-Phl-
26	-CH <sub>3</sub>	-NHCONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-(4-Me)Ph	-Phl-
27	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-CH <sub>3</sub>	-Phl-
28	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-CH <sub>2</sub> Ph	-Phl-
29	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONHCH(CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)-	-CH(OH)CH <sub>2</sub> S-(1-Me)tetrazol-5-yl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-Phl-

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

C 0 7 D 403/12

413/12

識別記号

2 4 3

2 4 3

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(26)

特開平7-304755

495/04

116